

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.441-006.6-07-039.11:57.088.7

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-244-256>

Поступила в редакцию 06.11.2017

Received 06.11.2017

А. А. Тузова, М. Л. Лущик, Л. И. Данилова

*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь***МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Аннотация. Высокодифференцированная карцинома щитовидной железы становится все более распространенным и социально значимым заболеванием. Развитие патологии среди чрезвычайно распространенных доброкачественных узловых образований щитовидной железы создает дополнительные сложности для своевременной диагностики. Для улучшения диагностики и лечения патологии проведен анализ эффективности определения мутаций *BRAF*, *RAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *TP53*, *TERT*, *RET/PTC*, *PAX8-PPAR γ* , *CTNNB1* в материале с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии при папиллярной, фолликулярной, медуллярной и анапластической карциноме, фолликулярной аденоме. На основании полученных данных сделан вывод, что комбинация двух и более биомаркеров в единую панель дает хороший результат, значимый для диагностики, прогноза появления и развития карциномы, а также для формирования плана дальнейшего наблюдения пациента. Для диагностики фолликулярных неоплазий предложена диагностическая панель из 7 генов: *BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPAR γ* с чувствительностью 57–75 % и специфичностью 97–98 %. В случае цитологического ответа «атипия неопределенной степени злокачественности» или «фолликулярное поражение неопределенного значения» использование данной панели будет высокоэффективно. При подозрении на папиллярную карциному может быть исследован ген *BRAF* (чувствительность – 36 %, специфичность – 98 %) или панель генов *BRAF*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPAR* (чувствительность – 50–68 %, специфичность – 86–96 %). Тест-панели ThyroSeq версий 1 и 2, ThyGenX, RosettaGXReveal и ThyroidPrint с чувствительностью около 90 % многократно повышают качество диагностики, однако высокая стоимость и сложность в развёртывании этих методов затрудняет использование их в качестве рутинных методов.

Ключевые слова: высокодифференцированная карцинома щитовидной железы, онкогенные мутации, *BRAF*, *RAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *TP53*, *TERT*, *RET/PTC*, *PAX8-PPAR γ* , *CTNNB1*, микроРНК, теломераза, RosettaGXReveal, Afirma, ThyroSeq

Для цитирования: Тузова, А. А. Молекулярно-генетические маркеры высокодифференцированных форм рака щитовидной железы / А. А. Тузова, М. Л. Лущик, Л. И. Данилова // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 244–256. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-244-256>

Н. А. Tuzava, M. L. Lushchik, L. I. Danilova

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus***MOLECULAR-GENETIC MARKERS OF HIGH-DIFFERENTIATED FORMS OF THYROID CANCER**

Abstract. Highly differentiated carcinoma is becoming more generalized and socially significant disease. Being spread among the highly prevalent benign thyroid nodules, this pathology creates additional requirements for early diagnostics. Detection of certain mutations, like *BRAF*, *RAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *TP53*, *TERT*, *RET/PTC*, *PAX8-PPAR γ* , *CTNNB1* in the fine needle aspiration material of papillary, follicular, medullar and anaplastic thyroid carcinoma or follicular adenoma of the thyroid is used for the improved diagnostics and correct treatment of this conditions. Authors consider, that combination of two biomarkers and more in a single test-panel will provide a diagnostically significant result for the detection and prognosis of the development of the carcinoma, what is important for the creation of the patient's follow up plan. As for the diagnostics of follicular neoplasias a diagnostic panel of 7 genes was proposed: *BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPAR γ* with a sensitivity 57–75 % and specificity 97–98 %. In case of cytological result of “atypia of non identified malignancy potential” or “follicular lesion of non identified significance” usage of this panel will be highly effective. In case of papillary thyroid carcinoma suspicion a *BRAF* gene (sensitivity – 36 %, specificity – 98 %) or a gene-panel of *BRAF*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPAR γ* (sensitivity – 50–68 %, specificity – 86–96 %) should be analyzed. Test-panels ThyroSeq (versions 1 and 2), ThyGenX, RosettaGXReveal and ThyroidPrintThyr with the sensitivity of about 90 % substantially increase the quality of diagnostics, however their cost and complexity in implication of this tests prevent their usage as routine methods.

Keywords: highly differentiated thyroid carcinoma, oncogenic mutation, *BRAF*, *RAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *TP53*, *TERT*, *RET/PTC*, *PAX8-PPAR γ* , *CTNNB1*, microRNA, telomerase, RosettaGXReveal, Afirma, ThyroSeq

For citation: Tuzava H. A., Lushchik M. L., Danilova L. I. Molecular-genetic markers of high-differentiated forms of thyroid cancer. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 244–256 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-244-256>

Введение. Высокодифференцированная карцинома щитовидной железы (ВКЩЖ) становится все более распространенным и социально значимым заболеванием [1, 2]. Для улучшения диагностики и лечения патологии в большинстве стран ведется работа по всем возможным направлениям, включая ультразвуковую и цитологическую диагностику, разработку методов молекулярной генетики. Достигнутые к настоящему времени успехи обусловлены совместным мультидисциплинарным подходом, вовлекающим многих специалистов, инструменты и методики [3].

Основная часть. Своевременная диагностика ВКЩЖ на раннем этапе патологического процесса важна для более полного излечения и минимизации рисков рецидива процесса.

В зависимости от гистопатологического строения карциному ЩЖ (КЩЖ) классифицируют как папиллярную (ПК), фолликулярную (ФК), медуллярную (МК) и анапластическую (АК) [4]. В отличие от первых двух форм МК метастазирует на ранних стадиях заболевания, а 5-летняя выживаемость колеблется на уровне 70–80 %. АК, частично или полностью состоящая из недифференцированных клеток, – наиболее агрессивная форма КЩЖ, которая характеризуется стремительным экстраорганным инвазивным ростом, высокой частотой метастазирования и крайне плохим прогнозом независимо от метода лечения [5].

Основу диагностики составляет ультразвуковое (УЗ) исследование, результаты которого позволяют подтвердить или отвергнуть наличие у пациента объемного процесса (узлового или диффузного зоба) и выявить косвенные признаки злокачественных заболеваний. Ряд публикаций посвящен теме корреляции УЗ характеристики образований и клинико-патологических особенностей протекания заболевания [6–8]. Однако «золотым стандартом» диагностики по-прежнему остается результат цитологической оценки характера роста узла. Характер роста узлов ЩЖ определяют с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) под контролем УЗ, что позволяет оценить структурные изменения в ткани ЩЖ на дооперационном этапе. ТАБ относится к малоинвазивным, но достаточно информативным методам морфологической диагностики узловых поражений ЩЖ, поскольку дает возможность практически безошибочно выявить доброкачественные коллоидные узлы и такие виды злокачественных опухолей, как ПК, МК и АК. В большинстве случаев с помощью ТАБ можно однозначно определить природу узлов ЩЖ, однако существует ряд ограничений, например, при дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей (ФО). Кроме того, даже в специализированных диагностических центрах около 25 % от общего числа биопсий неинформативны, в результате чего цитологическое заключение является неопределенным [9]. Так, по нашим данным, из 1383 пропунктированных узлов ЩЖ у 1001 пациента проведенное цитологическое исследование позволило установить диагноз в 45,7 % случаев, в 4,9 % надежность диагноза была ограничена, 31,3 % заключений носили описательный характер и 18,1% были неинформативными [10].

В настоящее время для расширения диагностической результативности ТАБ без дополнительного забора биоматериала используют различные технологии молекулярной генетики: молекулярную цитогенетику, диагностику методом ПЦР, флуоресцентную гибридизацию (FISH), микрочипирование и др.

Молекулярно-генетическая картина КЩЖ характеризуется довольно многообразным спектром генетических нарушений. За последние десятилетия с целью повышения качества диагностики различных типов КЩЖ проведено множество исследований по выявлению ключевых молекулярных маркеров.

В молекулярно-генетической структуре причин развития КЩЖ выделяют: мутации (точковые, хромосомные перестройки, генные транслокации и вариации числа копий генов), эпигенетические изменения (абберантное метилирование ДНК) и нарушения в экспрессии микроРНК.

Основными сигнальными путями, вовлеченными в канцерогенез ЩЖ, на данный момент считаются пути MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K/Akt/mTOR (фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В/протеинкиназа – мишень рапамицина (mammalian Target of Rapamycin)). Эти пути вовлечены в передачу сигналов с различных рецепторов цитоплазматической мембраны внутрь ядра, регулируя множественные процессы пролиферации, дифференцировки и запуск апоптоза.

В случае высокодифференцированных опухолей (ПК и ФК) наиболее частыми причинами нерегулируемой активации MAPK-сигнального пути являются онкогенные мутации в генах рецепторов (например, инсулина, факторов роста, включая тромбоцитарный фактор роста и фактор роста эпидермиса и др.) и мутантных внутриклеточных сигнальных молекул (например, *BRAF* и *RAS*).

Кодируемый геном *RET* протеин является трансмембранной тирозинкиназой (ТК), функционирующей в качестве рецептора нейротрофических факторов роста. Связывание рецепторов ТКс лигандами приводит к димеризации рецепторов и запуску киназных каскадов [11].

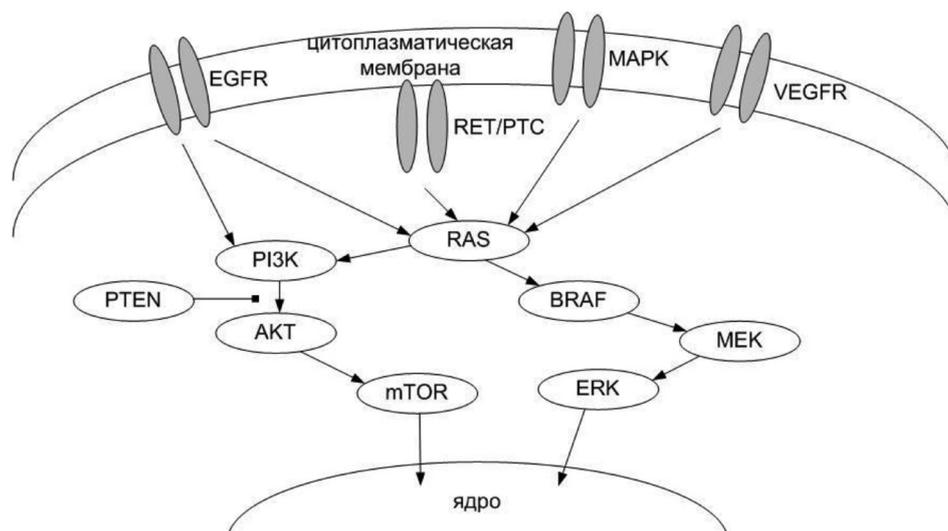
На рисунке представлены сигнальные пути MAPK/ERK и P13K-AKT, наиболее часто подвергающиеся постоянной активации при КЩЖ. Внеклеточные сигналы (EGF – эпидермальный фактор роста, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов) активируют рецепторы ТК, Ras и Raf (при ПК чаще всего B-Raf). Далее происходит активация MAPK и ERK, уже непосредственно влияющих на транскрипцию генов, вовлеченных в клеточную дифференциацию, пролиферацию и клеточный цикл. P13K-Akt опосредованно активирует mTOR – ключевой регулятор пролиферации и ингибитор апоптоза.

Мутации в генах *PIK3CA*, *AKT1* и *PTEN* проявляются в дерегуляции P13K-AKT-киназного пути и обнаруживаются в ФО и менее дифференцированных вариантах опухолей ЩЖ (ОЩЖ) [11].

Изменение активности генов *BRAF*, *RAS* и *RET* может приводить к нерегулируемой активации клеточной пролиферации по всем вышеназванным механизмам, причем в этих генах наиболее распространенными являются мутации при ПК и ФК [12].

В более редких случаях развитие КЩЖ связано с дерегуляцией P13K/Akt-сигнального пути в результате мутаций, активирующих гены *PIK3CA* и *AKT1* или дезактивирующих регулятор P13K/Akt-сигнального пути *PTEN*. Также в клетках КЩЖ описаны мутации в гене *CTNNB1*, кодирующем β-катенин, участвующий в клеточной адгезии и регуляции Wnt сигнального пути [13]. В ряде случаев патогенез развития опухоли также может быть связан с потерей активности гена *TP53* (опухолевый супрессор) или с повышением активности гена теломеразы *TERT* [4, 14].

При более детальном рассмотрении взаимодействия этих маркеров в аспекте диагностической значимости для выявления КЩЖ картина выглядит следующим образом. Ген *BRAF* (лока-



Сигнальные пути MAPK/ERK и P13K-AKT. EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, VEGFR – рецептор фактор роста эндотелия сосудов, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа, RET/PTC – транслокация в гене *RET*, P13K – фосфатидилинозитол-3-киназа, Akt – протеинкиназа B, mTOR – протеинкиназа мишень рапамицина, PTEN – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, RAS – субъединица ГТФазы, BRAF – белок семейства серин-треониновых протеинкиназ, MEK – киназа MAP-киназ, ERK – MAP-киназа

Signaling pathways MAPK/ERK and P13K-AKT. EGFR – epidermal growth factor receptor, VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor, MAPK – mitogen-activated protein kinase, RET/PTC – rearrangement in *RET* gene, P13K – phosphatidylinositol 3-kinase, Akt – Protein kinase B, mTOR – mammalian target of rapamycin, PTEN – Phosphatase and tensin homolog, RAS – single-subunit GTPase, BRAF – serine/threonine-specific protein kinase, MEK – MAPK kinase, ERK – extracellular signal-regulated kinase

лизован в хромосоме 7q34), ранее других предложенный для молекулярно-генетического поиска мутаций в случае недиагностического цитологического ответа, кодирует один из белков семейства серин-треониновых протеинкиназ RAF (центральные внутриклеточные медиаторы, фосфорилируют и активируют MAPK [12]. Мутации гена *BRAF* обнаружены в 70 % меланом, 15 % карцином толстой кишки и 22 % холангиокарцином [15]. Наиболее часто встречается миссенс-мутация BRAFV600E (T1799A, экзон 15), приводящая к замене валина на глутаминовую кислоту в позиции 600 протеина и постоянной активации белка BRAF без привязки к наличию факторов роста, что в свою очередь вызывает избыточную клеточную пролиферацию и ошибочную устойчивость к апоптозу. Предполагаемый механизм действия заключается в отрицательном заряде глутаминовой кислоты (в позиции 600), имитирующем отрицательный заряд фосфорилированных остатков треонина (в позиции 599) и серина (в позиции 602) в активированной форме киназы, в результате чего активность мутантной формы перестает регулироваться фосфорилированием T599 и S602 и становится неконтролируемой [16]. Мутации *BRAF* наиболее часто встречаются при ПК, примерно в 45 % случаев при спорадической форме заболевания у взрослых [17–19]. Кроме различных гистологических типов ПК данная мутация встречается в слабодифференцированных и АК папиллярного происхождения и при тироидных лимфомах. Наиболее часто мутация *BRAF* встречается в ПК классического и высококлеточного гистологических типов, редко в фолликулярном типе ПК [20, 21]. По данным многих исследователей, наличие мутации *BRAF* коррелирует с агрессивными клинико-патологическими свойствами новообразований, включая экстракапсулярную инвазию, распространение за границы ЩЖ и метастазирование в лимфатические узлы [22, 23]. Также имеет важное значение то, что наличие мутации *BRAF* является маркером повышенной вероятности рецидива опухоли даже при I и II стадиях заболевания [24, 25]. Выявлена связь со сниженной способностью клеток опухоли к захвату радиоактивного йода и, следовательно, со слабым ответом опухоли на радиойодтерапию и высокой вероятностью дальнейшего рецидива, что может быть обусловлено нарушением регуляции функционирования Na-I симпортера и генов, ответственных за усваивание йода клетками ЩЖ [24, 26].

Более редкие механизмы активации киназы BRAF при ПК включают точковую мутацию K601E, а также небольшие делеции либо инсерции со сдвигом рамки считывания в районе кодона 600 [27–29]. Также стоит упомянуть перестройку AKAP9-BRAF, наиболее часто встречающуюся в формах ПК, связанных с радиационным облучением [16, 30].

В случае ограничения диагностических ресурсов определение одной только мутации *BRAF* может значительно повысить качество диагностики ПК в подозрительных случаях или при наличии неинформативных образцов ТАБ [11, 31, 32].

По данным исследователей, частота выявления следующей наиболее распространенной мутации (генной транслокации *RET/PTC*) при ПК значительно различается (от 20 до 30 %). Ген *RET* (REarranged during Transfection) кодирует рецептор ТК, локализован на длинном плече 10-й хромосомы (10q11.2) и включает в себя 21 экзон. Молекула белка RET включает большой внеклеточный домен, участвующий в распознавании и связывании лигандов и рецепторов, трансмембранный домен и внутриклеточный тирозинкиназный домен, участвующий в фосфорилировании активированной ТК RET и запуске сигнальных путей. Образующийся химерный белок RET/PTC непрерывно активирует RAS-RAF-MAPK каскад, регулирующий клеточную пролиферацию, результатом чего может быть клеточная трансформация [33]. Частота перестройки *RET/PTC* разных подтипов (*RET/PTC1*, *RET/PTC2* и *RET/PTC3*) в спонтанных ПК (выделим отдельно радиоиндуцированные) варьируется, по разным данным, от 2,5 до 35 % [34, 35]. Предполагается, что эта вариабельность может быть следствием генетических отличий между исследуемыми популяциями лиц с патологией ЩЖ, а также различиями в возрасте, особенностями диеты в различных географических регионах (например, количеством потребляемого йода и селена). В спонтанных опухолях все перестройки *RET/PTC* обнаружены только в ПК (исключение составляют данные Ishizaka с соавт. [36] о выявлении активного *RET* онкогена в 4 из 16 ФА). Предполагается, что эти *RET/PTC*-позитивные образцы доброкачественных образований были результатом наличия необнаруженной микрокарциномы ЩЖ. В ряде сообщений указывается, что внешнее ионизирующее облучение в результате техногенных аварий на атомных объектах или лучевой тера-

пии может индуцировать появление RET/PTC-перестроек с достаточно высокой частотой [35, 37–39]. Исследования ОЦЖ у лиц, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), выявили RET/PTC-перестройки в 55–85 % ПКЩЖ. В опухолях других типов данная перестройка не обнаружена [37–39], что позволяет исследователям считать данную мутацию основным маркером радиационно-индуцированного генеза опухоли. Вариант перестройки RET/PTC3 зарегистрирован наиболее часто встречающимся химерным геном во всех описываемых исследованиях, большая часть остальных перестроек в RET принадлежала к подтипам RET/PTC1 и RET/PTC2. В спонтанных ПК частота RET/PTC1 и RET/PTC3 была приблизительно одинаковой (48 и 45 % соответственно). При исследовании 19 карцином и 20 аденом у пациентов с лучевой терапией в анамнезе общая частота RET/PTC-перестроек достоверно отличалась от зарегистрированной у пострадавших от аварии на ЧАЭС (около 64 %). Между тем наиболее часто выявляемым химерным геном был RET/PTC1 (78 %), а не RET/PTC3. Более того, 45 % ФА у пациентов с лучевой терапией в анамнезе содержали RET/PTC1. Отмечено, что RET/PTC1 наиболее часто обнаруживается у пациентов после рентгеновского облучения [40], а RET/PTC3 – у пациентов с ПК, пострадавших от аварии на ЧАЭС (в течение первых 10 лет после воздействия) [39]. Результаты, полученные разными исследователями, позволяют предположить связь перестройки RET/PTC3 с агрессивным ростом и с солидным гистологическим типом строения образований. Наоборот, большинство ПК после лучевой терапии обладают классическими биологическими и гистологическими свойствами, как и спонтанные опухоли данного типа [35, 41]. Caudill с соавт. исследовали появление перестроек RET/PTC в культуре человеческих тироцитов НТог1-3, подвергавшихся гамма-излучению различной дозы. Тесты проводили на 2, 5, 6 и 9-й день после облучения. Были обнаружены перестройки подтипов RET/PTC1 и RET/PTC3. Ранее 9-го дня инкубации перестройки обнаружены не были, на 9-й день выявлено 59 случаев. Средняя частота появления RET/PTC зависела от дозы и составляла: $0,1 \cdot 10^{-6}$ при 0,1 Гр, $1,6 \cdot 10^{-6}$ при 1 Гр, $3,0 \cdot 10^{-6}$ при 5 Гр и $0,9 \cdot 10^{-6}$ при 10 Гр. Перестройка RET/PTC1 была более распространенной (80 %), чем перестройка RET/PTC3 для каждой дозы облучения. Авторы делают вывод о дополнительных доказательствах радиационно-индуцированной природы перестройки RET/PTC3, полученных в результате эксперимента [42].

Третья по диагностической ценности мутация – хромосомная перестройка PAX8-PPAR γ . Ген PAX8 локализован на хромосоме 2q13 и кодирует транскрипционный фактор, контролирующей экспрессию тканеспецифичных генов в ЩЖ и процессы дифференцировки фолликулярных клеток. Ген PPAR γ кодирует ядерный рецептор активатора пролиферации пероксисом γ 1. Перестройка PAX8-PPAR γ t(2;3)(q13;p25) ведет к образованию химерного гена PAX8/PPAR γ , состоящего из промоторной части PAX8 и кодирующей части PPAR γ . Так как ген PAX8 высокоактивен в клетках ЩЖ, то химерный протеин PAX8/PPAR γ активно экспрессируется в клетках с данной транслокацией [14, 43].

Перестройка PAX8-PPAR γ впервые описана в 2000 г. и наиболее часто встречается в клетках ФК (30–35 %), реже в ФА (2–13 %) [44] и при фолликулярном варианте ПК (1–5 %) [45–47], что лишь повышает ее диагностическую ценность ввиду сложности дифференцировки ФА ЩЖ (доброкачественных процессов) от ФК на цитологическом уровне. Наибольшая частота определения перестройки PAX8/PPAR γ (37,5 %) показана Р. Castro с соавт. [46]. Результаты исследования распространенности PAX8/PPAR γ в материале биопсий и послеоперационном материале показали эффективность молекулярного теста в материале ТАБ на этапе диагностики. Тест на наличие перестройки был проведен на материале ТАБ 2015 узлов ЩЖ и в 446 образцах послеоперационного материала. Проведен анализ цитологии, послеоперационного материала и клинических данных у PAX8/PPAR γ -позитивных (PAX8/PPAR γ +) пациентов. Всего было обнаружено 22 случая – 16 в материале ТАБ и в 6 удаленных узлах. Вероятность наблюдаемой авторами перестройки PAX8/PPAR γ в ПК составила 1,1 %. Цитологически большая часть PAX8/PPAR γ + узлов была определена как «ФН» (73 %), за ней по частоте встречаемости следовал диагноз «атипия неопределенной природы» (19 %), при этом ни один узел не был определен как злокачественный. По результатам исследования все PAX8/PPAR γ + узлы были определены как злокачественные с основным гистологическим диагнозом «инкапсулированный вариант ПК» (85 % – ПК, 15 % – ФК). Авторы делают вывод о 100 %-ной прогностической ценности (predictive value) молекулярного

Частота встrecаемости генетических мутаций в ОЩЖ
Frequency of genetic mutations in thyroid gland tumors

Тип опухоли	Мутация гена	Частота, %
Папиллярная карцинома	<i>BRAF (V600E)</i>	40–45
	<i>RET/PTC</i>	20–30
	<i>RAS</i>	10–20
	<i>TERT</i>	11
	<i>NTRK1</i>	10
Фолликулярная карцинома	<i>RAS</i>	40–50
	<i>PAX8/PPARγ</i>	35
	<i>TERT</i>	17
	<i>PIK3CA</i>	<10
	<i>PTEN</i>	<10
Семейная медуллярная карцинома	<i>RET</i>	>95
Спорадическая медуллярная карцинома	<i>RET</i>	50
Низкодифференцированная карцинома	<i>RAS</i>	35–55
	<i>TERT</i>	43
	<i>TP53</i>	20–38
	<i>BRAF</i>	12–20
	<i>CTNNB1</i>	20–25
	<i>AKT1</i>	15
Недифференцированная (анapластическая) карцинома	<i>T53</i>	70–88
	<i>CTNNB1</i>	60–66
	<i>RAS</i>	50–52
	<i>TERT</i>	40
	<i>BRAF</i>	20–29
	<i>PIK3CA</i>	16–20
	<i>PTEN</i>	>14
Фолликулярная аденома	<i>RAS</i>	20–40
	<i>PAX8/PPARγ</i>	2–10

теста на перестройку *PAX8/PPAR γ* для ВКЩЖ, причем почти все фолликулярные формы ПК были инкапсулированными опухолями с фолликулярной структурой, отличающимися от ФК только особенностями клеточных ядер [48].

Гены семейства *RAS* (*HRAS*, *KRAS* и *NRAS*) кодируют ГТФазы, расположенные на внутренней поверхности клеточной мембраны и участвующие в передаче сигнала от рецепторов факторов роста в ядро клетки, активируя как MAPK-, так и PI3K/Akt/mTOR-сигнальные пути. Онкогены активируются в результате замены одной аминокислоты в кодонах 12, 6, реже – в кодонах 13 или 59 [49]. Вследствие мутации ГТФазы не инактивируются, в результате чего происходит постоянная стимуляция автономного роста. Мутация *RAS* встречается примерно в 25 % всех человеческих карцином [50], частота встречаемости в разных формах ОЩЖ представлена в таблице (наиболее часто встречается в низкодифференцированной и АК), мутация входит в основную панель из 7 генов, рекомендованную Американской тироидной ассоциацией (АТА) для диагностики узловых образований ЩЖ в 2015 г. По данным АТА, наличие мутации *RAS* с вероятностью 84 % свидетельствует о злокачественном новообразовании с вероятностью 16 % о доброкачественной ФА [51]. Данная мутация также повышает хромосомную нестабильность, что приводит к дальнейшей малигнизации опухоли, вплоть до трансформации процесса в анапластическую форму [43].

Теломераза – РНК-зависимая ДНК-полимераза, синтезирующая теломеры (повторы ТTAGGG) на концах хромосом. Поддерживая стабильность генома, теломеры защищают линейные концы хромосом от деградации и слияния. Поскольку дифференцированные клетки человека не имеют теломеразной активности, при каждом делении клетки теломеры укорачиваются, в результате

чего происходит прогрессирующее уменьшение длины теломер после каждого клеточного деления. Таким способом заложено ограничение потенциала деления клеток, а с достижением лимита Хейфлика пролиферация клеток останавливается.

Активация теломеразы ассоциирована с развитием злокачественных новообразований. Ее активность регистрируется в 85 % раковых опухолей, в остальных 15 % случаев действуют другие механизмы поддержания длины теломер, основанные на рекомбинации [52]. Первичной детерминантой наличия функциональной активности теломеразы является TERT (telomerase reverse transcriptase) – каталитическая субъединица комплекса фермента. Структурные данные о TERT, TER и других теломеразных белках стали появляться относительно недавно из-за сложности изучения теломеразы (чрезвычайно низкое содержание фермента в клетке, трудность получения ее компонентов в растворимой форме в достаточном количестве и др.). Транскрипция гена *TERT* напрямую связана с уровнем теломеразной активности в трансформированных клетках. Механизмы, контролирующие транскрипцию *TERT*, интенсивно изучались в последние годы [53].

Несмотря на приложенные усилия, до сих пор нет полной картины механизма активации теломеразы при карциногенезе. Недавние исследования продемонстрировали активирующую транскрипцию роль мутаций C228T и C250T (первично выявлены в клетках меланомы и связаны с клиническими параметрами и активацией теломеразы) в различных типах агрессивных карцином, что является потенциально важным для клинической диагностики на ранних этапах формирования образования [54]. В ОЩЖ мутации в гене *TERT* (C228T и C250T) в доброкачественных образованиях, ПК, ФК, низкодифференцированной КЩЖ и в клетках АК встречаются с вероятностью 0; 11,3; 17,1; 43,2 и 40,1 % соответственно, показывая тесную связь с исходом заболевания и агрессивностью опухоли. Кроме того, наличие теломеразной активности связано с увеличением частоты рецидивов опухоли и смертностью пациентов. Одновременное наличие в опухоли мутации генов *TERT* и *BRAF V600E* резко увеличивают количество рецидивов опухоли и смертность пациентов [55, 56].

В представленной выше таблице ([57], с дополнениями) приведена сводная информация по частоте встречаемости мутаций в ОЩЖ.

Изменение экспрессии микроРНК также является маркером ПК. Повышена экспрессия *miR-221*, *miR-222*, *miR-224*, *miR-155*, *miR-187*, *miR-181b* и *miR-146b*. Для ФК характерна повышенная экспрессия *miR-221*, *miR-222*, *miR-155*, *miR-187*, *miR-181b* и *miR-224* [58]. Под регуляцией микроРНК, которые выступают как гены-супрессоры и онкогены, находятся такие ключевые для жизни процессы, как развитие тканей и клеток, апоптоз, пролиферация клеток, иммунный ответ и кроветворение. Профили экспрессии микроРНК при разных типах ОЩЖ, динамично изменяющиеся в процессе развития злокачественного процесса, рассматриваются как перспективные для формирования эффективных диагностических панелей [59].

Заключение. Ввиду выраженного многообразия молекулярно-генетических маркеров в ОЩЖ идентификация типа развившейся патологии представляется достаточно сложной задачей. Во многих случаях идентификацию каждого отдельного варианта молекулярного маркера не принято считать экономически целесообразной, однако комбинация двух и более биомаркеров в единую панель дает хороший результат, значимый для диагностики, прогноза появления и развития КЩЖ, а также для формирования плана дальнейшего наблюдения пациента [60]. Таким образом, для диагностики ФН (цитологическое заключение соответствует категории Bethesda IV) на сегодняшний день предложена диагностическая панель из 7 генов: *BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPAR γ* с чувствительностью 57–75 % и специфичностью 97–98 % [49, 61, 62].

В случае цитологического ответа «атипия неопределенной степени злокачественности» или «фолликулярное поражение неопределенного значения», что соответствует 3-й категории международной классификации Bethesda Thyroid Cytopathology System [63], может быть использована молекулярно-генетическая панель с определением *BRAF*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPAR γ* мутаций, которая имеет значительно более высокую чувствительность в определении злокачественного потенциала (63–80 %) по сравнению с простым цитологическим исследованием (5–15 %). Узлы из диагностической категории Bethesda III с точечной мутацией *BRAF V600E* и перестановкой генов *RET/PTC* или *PAX8/PPAR γ* имеют риск злокачественности более 95 %. При подозрении на ПК (Bethesda V) может быть исследован ген *BRAF*

(чувствительность – 36 %, специфичность – 98 %) или панель генов *BRAF*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPAR γ* (чувствительность – 50–68 %, специфичность – 86–96 %) [51, 61, 62].

В настоящее время в диагностиках, применяемых в зарубежных странах, уже активно используются такие тест-панели, как ThyroSeq версий 1 и 2, Affirma, ThyGenX, RosettaGXReveal и ThyroidPrint. Чувствительность данных тест-систем, по данным разных авторов, составляет около 90 % [64–67].

Использование технологии таргетного секвенирования следующего поколения является альтернативным решением вопроса по улучшению диагностики КЩЖ (Next generation sequencing), охватывающей анализ сотен генов, вовлеченных в малигнизацию [62]. Эффективность использования комплексов, подобных «ТАБ + молекулярно-диагностическая панель», многократно повышает качество диагностики, способствуя росту диагностической ценности. Так, например, для дифференциальной диагностики КЩЖ применяется методика таргетного секвенирования ThyroSeq, разработанная и апробированная Nikiforova с соавт. [65]. Использование данной панели позволяет одновременно определять мутации в 284 зонах 12 генов, параллельно выявляя и анализируя мутации, наиболее характерные для КЩЖ. Системой Affirma тестируется экспрессия мРНК 167 генов, RosettaGXReveal определяет панель микроРНК, специфичных для КЩЖ [65–67], Affirma и ThyroSeq являются эффективными тестами для диагностики ОЩЖ. В настоящий момент высокая стоимость и сложность в развертывании этих методик затрудняет использование их в качестве рутинных методов, однако затраты на внедрение на республиканском уровне диагностики с формированием соответствующей инфраструктуры централизованной доставки образцов представляются целесообразными ввиду существенного повышения качества диагностики.

Комплексный подход, основанный на использовании единой реферированной молекулярно-генетической тест-лаборатории с отлаженной логистикой доставки образцов, позволяет существенно снизить стоимость высокотехнологичных процедур генетического тестирования, повысить доступность и качество оказания медико-диагностической помощи пациентам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. 25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990–2014 годы / А. Е. Океанов [и др.]. – Минск : Респ. науч. мед. б-ка, 2016. – 415 с.
2. Распространенность тиреоидной патологии в Гомельской области на основании результатов скрининга лиц молодого возраста / Т. А. Леонова [и др.] // Лечеб. дело. – 2013. – № 5. – С. 58–62.
3. Рак щитовидной железы: современное состояние проблемы / М. Л. Лущик [и др.] // Лечеб. дело. – 2013. – № 5. – С. 48–53.
4. Watanabe, S. Horizons in cancer research / S. Watanabe. – New York : Nova biomedical, 2015. – Vol. 55. – 175 p.
5. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies / E. Molinaro [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. – 2017. – Vol. 13, N 11. – P. 644–660. DOI: 10.1038/nrendo.2017.76
6. The usual ultrasonographic features of thyroid cancer are less frequent in small tumors that develop after a long latent period after the Chernobyl radiation release accident / V. M. Drozd [et al.] // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, N 7. – P. 725–734. DOI: 10.1089/thy.2008.0238
7. Valderrabano, P. Evaluation and management of indeterminate thyroid nodules: the revolution of risk stratification beyond cytological diagnosis / P. Valderrabano, B. McIver // Cancer Control. – 2017. – Vol. 24, N 5. – 14 p. DOI: 10.1177/1073274817729231
8. Li, P. Ultrasonic diagnosis for thyroid Hürthle cell tumor / P. Li, P. Liu, H. Zhang // Cancer Biomark. – 2017. – Vol. 20, N 3. – P. 235–240. DOI: 10.3233/CBM-160544
9. Cancer risk stratification of indeterminate thyroid nodules: a cytological approach / P. Valderrabano [et al.] // Thyroid. – 2017. – Vol. 27, N 10. – P. 1277–1284. DOI: 10.1089/thy.2017.0221
10. Лущик, М. Л. Метод тонкоигольной аспирационной биопсии и оценка качества цитологического исследования образцов щитовидной железы, полученных на его основе / М. Л. Лущик, К. А. Веренич, А. А. Тузова // Сахаровские чтения 2012 года: экологические проблемы XXI века : материалы 12-й науч.-практ. конф., 17–18 мая 2012 г., г. Минск / Междунар. гос. экол. ун-т им. А. Д. Сахарова ; под общ. ред. С. П. Кундас, С. С. Позняк, Н. А. Лысухо. – Минск, 2012. – С. 48–49.
11. Nikiforov, Y. E. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer / Y. E. Nikiforov, M. N. Nikiforova // Nature Reviews Endocrinology. – 2011. – Vol. 7, N 10. – P. 569–580. DOI:10.1038/nrendo.2011.142
12. Yang, S.-H. MAP kinase signaling cascades and transcriptional regulation / S.-H. Yang, A. D. Sharrocks, A. J. Whitmarsh // Gene. – 2013. – Vol. 513, N 1. – P. 1–13. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.033
13. Dongyue S. Knockdown of IQGAP1 inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition by Wnt/ β -catenin pathway in thyroid cancer / S. Dongyue, L. Yang, S. Tao // OncoTargets and Therapy. – 2017. – Vol. 10. – P. 1549–1559. DOI: 10.2147/ott.s128564
14. Genetic and epigenetic alterations in differentiated thyroid carcinoma / A. C. Brehar [et al.] // J. of Medicine and Life. – 2013. – Vol. 6, N 4. – P. 403–408.
15. Mutations of the BRAF gene in human cancer / H. Davies [et al.] // Nature. – 2002. – Vol. 417, N 6892. – P. 949–954. DOI: 10.1038/nature00766
16. Nikiforov, Y. E. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets / Y. E. Nikiforov // Modern Pathology. – 2008. – Vol. 21, Suppl. 2. – P. S37–S43. DOI: 10.1038/modpathol.2008.10

17. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma / E. T. Kimura [et al.] // *Cancer Research*. – 2003. – Vol. 63, N 7. – P. 1454–1457.
18. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma / Y. Cohen [et al.] // *J. of the National Cancer Institute*. – 2003. – Vol. 95, N 8. – P. 625–627. DOI: 10.1093/jnci/95.8.625
19. Частота мутации гена BRAF в папиллярном раке щитовидной железы у взрослых / С. В. Маньковская [и др.] // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та*. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 62–67.
20. Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF mutation / L. Yip [et al.] // *Surgery*. – 2009. – Vol. 146, N 6. – P. 1215–1223. DOI: 10.1016/j.surg.2009.09.011
21. BRAFV600E mutation is not associated with central lymph node metastasis in all patients with papillary thyroid cancer: Different histological subtypes and preoperative lymph node status should be taken into account / S. Y. Dong [et al.] // *Oncology Letters*. – 2017. – Vol. 14, N 4. – P. 4122–4134. DOI: 10.3892/ol.2017.6694
22. Generation of a potential prognostic matrix for papillary thyroid cancer that assesses age, tumor size, transforming growth Factor- β , and BRAFV600E mutation / P. Wang [et al.] // *Oncology Research and Treatment*. – 2017. – Vol. 40, N 10. – P. 586–592. DOI: 10.1159/000477909
23. Identification of long noncoding RNAs deregulated in papillary thyroid cancer and correlated with BRAFV600E mutation by bioinformatics integrative analysis / L. Goedert [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 1662–1683. DOI: 10.1038/s41598-017-01957-0
24. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer / M. Xing [et al.] // *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol. 90, N 12. – P. 6373–6379. DOI: 10.1210/jc.2005-0987
25. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma / T. Y. Kim [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2006. – Vol. 65, N 3. – P. 364–368. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02605.x
26. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane / G. Riesco-Eizaguirre [et al.] // *Endocrine Related Cancer*. – 2006. – Vol. 13, N 1. – P. 257–269. DOI: 10.1677/erc.1.01119
27. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma / V. Trovisco [et al.] // *J. of Pathology*. – 2004. – Vol. 202, N 2. – P. 247–251. DOI: 10.1002/path.1511
28. Genotyping of an Italian papillary thyroid carcinoma cohort revealed high prevalence of BRAF mutations, absence of RAS mutations and allowed the detection of a new mutation of BRAF oncoprotein (BRAF(V599Ins) / C. Carta [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2006. – Vol. 64, N 1. – P. 105–109. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02401.x
29. Hou, P. Functional characterization of the T1799-1801del and A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer / P. Hou, D. Liu, M. Xing // *Cell Cycle*. – 2007. – Vol. 6, N 3. – P. 377–379. DOI: 10.4161/cc.6.3.3818
30. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer / R. Ciampi // *J. of Clinical Investigation*. – 2005. – Vol. 115, N 1. – P. 94–101. DOI: 10.1172/jci23237
31. New targeted therapies for anaplastic thyroid cancer / A. Antonelli [et al.] // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 12, N 1. – P. 87–93. DOI: 10.2174/187152012798764732
32. DUSP5 and DUSP6, two ERK specific phosphatases, are markers of a higher MAPK signaling activation in BRAF mutated thyroid cancers [Electronic resource] / C. Buffet [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 9. – P. e0184861. DOI: 10.1371/journal.pone.0184861
33. The genetics of papillary microcarcinomas of the thyroid: diagnostic and prognostic implications / A. C. Rodrigues [et al.] // *Current Genomics*. – 2017. – Vol. 18, N 3. – P. 244–254. DOI: 10.2174/1389202918666170105094459
34. Suarez, H. G. Genetic alterations in epithelial human thyroid tumours / H. G. Suarez // *Clinical Endocrinology*. – 1998. – Vol. 48, N 5. – P. 531–546. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1998.00443.x
35. High prevalence of activating ret protooncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation / A. Bounacer [et al.] // *Oncogene*. – 1997. – Vol. 15, N 11. – P. 1263–1273. DOI: 10.1038/sj.onc.1200206
36. Detection of RET/PTC transcripts in thyroid adenomas an adenomatous goiter by an RT-PCR method / Y. Ishizaka [et al.] // *Oncogene*. – 1991. – Vol. 6, N 9. – P. 1667–1672.
37. Oncogenic rearrangements of the RET protooncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident / L. Fugazzola [et al.] // *Cancer Research*. – 1995. – Vol. 55, N 23. – P. 5617–5620.
38. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident / S. Klugbauer [et al.] // *Oncogene*. – 1995. – Vol. 11, N 12. – P. 2459–2467.
39. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children / Y. E. Nikiforov [et al.] // *Cancer Research*. – 1997. – Vol. 57, N 9. – P. 1690–1694.
40. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation / T. Mizuno [et al.] // *Oncogene*. – 2000. – Vol. 19, N 3. – P. 438–443. DOI: 10.1038/sj.onc.1203343
41. Ходьков, К. А. Молекулярно-генетические аспекты папиллярного рака щитовидной железы / К. А. Ходьков, А. Н. Косинец, У. Хессман // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та*. – 2004. – Т. 3, № 4. – P. 24–29.
42. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after *in vitro* exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation / C. M. Caudill [et al.] // *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol. 90, N 4. – P. 2364–2369. DOI: 10.1210/jc.2004-1811
43. Changes in the clinicopathological characteristics and genetic alterations of follicular thyroid cancer / Y. S. Song [et al.] // *Europ. J. of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 17, N 6. – P. 465–473. DOI: 10.1530/eje-17-0456
44. PAX8-PPAR γ 1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma / T. G. Kroll [et al.] // *Science*. – 2000. – Vol. 289, N 5483. – P. 1357–1360. DOI: 10.1126/science.289.5483.1357
45. RASpoint mutations and PAX8-PPAR γ rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma / M. N. Nikiforova [et al.] // *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol. 88, N 5. – P. 2318–2326. DOI: 10.1210/jc.2002-021907
46. PAX8-PPAR γ rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma / P. Castro [et al.] // *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol. 91, N 1. – P. 213–220. DOI: 10.1210/jc.2005-1336
47. The PAX8/PPAR γ fusion oncoprotein transforms immortalized human thyrocytes through a mechanism probably involving wild-type PPAR γ inhibition / J. G. Powell [et al.] // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23, N 20. – P. 3634–3641. DOI: 10.1038/sj.onc.1207399
48. PAX8/PPAR γ rearrangement in thyroid nodules predicts follicular-pattern carcinomas, in particular the encapsulated follicular variant of papillary carcinoma / J. Armstrong [et al.] // *Thyroid*. – 2014. – Vol. 24, N 9. – P. 1369–1374. DOI: 10.1089/thy.2014.0067
49. Cree, I. A. Progress and potential of RAS mutation detection for diagnostics and companion diagnostics / I. A. Cree // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2016. – Vol. 16, N 10. – P. 1067–1072. DOI: 10.1080/14737159.2016.1221345

50. Hobbs, G. A. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance / G. A. Hobbs, C. J. Der, K. L. Rossman // *J. of Cell Science*. – 2016. – Vol. 129, N 7. – P. 1287–1292. DOI: 10.1242/jcs.182873
51. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / B. R. Haugen [et al.] // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26, N 1. – P. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
52. Akincilar, S. C. Reactivation of telomerase in cancer / S. C. Akincilar, B. Unal, V. Tergaonkar // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2016. – Vol. 73, N 8. – P. 1659–1670. DOI: 10.1007/s00018-016-2146-9
53. Eldholm, V. CTCF mediates the TERT enhancer-promoter interactions in lung cancer cells: identification of a novel enhancer region involved in the regulation of TERT gene / V. Eldholm, A. Haugen, S. Zienolddiny // *Intern. J. of Cancer*. – 2013. – Vol. 134, N 10. – P. 2305–2313. DOI: 10.1002/ijc.28570
54. The activating TERT promoter mutation C228T is recurrent in subsets of adrenal tumors / T. Liu [et al.] // *Endocrine-Related Cancer*. – 2014. – Vol. 21, N 3. – P. 427–434. DOI: 10.1530/erc-14-0016
55. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence / M. Xing [et al.] // *J. of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32, N 25. – P. 2718–2727. DOI: 10.1200/jco.2014.55.5094
56. Liu, R. TERT promoter mutations in thyroid cancer / R. Liu, M. Xing // *Endocrine-Related Cancer*. – 2016. – Vol. 23, N 3. – P. 143–155. DOI: 10.1530/ERC-15-0533
57. Молекулярная биология тиреоидной карциномы / С. П. Шевченко [и др.] // *Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер. Биология, клин. медицина*. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 200–206.
58. MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma / Y.-T. Chen [et al.] // *Modern Pathology*. – 2008. – Vol. 21, N 9. – P. 1139–1146. DOI: 10.1038/modpathol.2008.105
59. The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: a comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies / S. Pishkari [et al.] // *J. of Endocrinological Investigation*. – 2017. – Vol. 41, N 3. – P. 269–283. DOI: 10.1007/s40618-017-0735-6
60. Тузова, А. А. Ранняя диагностика высокодифференцированного рака щитовидной железы – поиск молекулярных мишеней / А. А. Тузова, М. И. Лушчик, Ю. Е. Демидчик // *ARSMedica. Искусство медицины: онкология*. – 2012. – № 9. – С. 145–153.
61. Nikiforova, M. N. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer / M. N. Nikiforova, Y. E. Nikiforov // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, N 12. – P. 1351–1361. DOI: 10.1089/thy.2009.0240
62. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay / Y. E. Nikiforov [et al.] // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120, N 23. – P. 3627–3634. DOI: 10.1002/cncr.29038
63. Ali, S. Z. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology II / S. Z. Ali, E. S. Cibas // *Acta Cytologica*. – 2016. – Vol. 60, N 5. – P. 397–398. DOI: 10.1159/000451071
64. Alsina, J. A concise atlas of thyroid cancer next-generation sequencing panel ThyroSeq v. 2 / J. Alsina, R. Alsina, S. A. Gulec // *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. – 2016. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. 102–117. DOI: 10.4274/2017.26.suppl.12
65. Targeted next generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer / M. N. Nikiforova [et al.] // *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 98, N 11. – P. E1852–E1860. DOI: 10.1210/jc.2013-2292
66. A systematic review of the methods of diagnostic accuracy studies of the Afirma gene expression classifier / Q.-Y. Duh [et al.] // *Thyroid*. – 2017. – Vol. 27, N 10. – P. 1215–1222. DOI: 10.1089/thy.2016.0656
67. Triage of the indeterminate thyroid aspirate: What are the options for the practicing cytopathologist? / A. M. Onenerk [et al.] // *Cancer Cytopathology*. – 2017. – Vol. 125, N 6, Suppl. – P. 477–485. DOI: 10.1002/cncy.21828

References

1. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Evmenenko A. A., Levin L. F. *25 years contrary cancer. The successes and challenges of cancer control in Belarus for the years 1990–2014*. Minsk, Republican Scientific Medical Library, 2016. 415 p. (in Russian).
2. Leonova T. A., Drozd V. M., Mityukova E. A., Platonova T. Yu., Lushchik M. L., Okulevich N. M. The prevalence of thyroid diseases in the Gomel region on the basis of the results of screening young people. *Lechebnoe delo* [Therapeutics], 2013, no. 5, pp. 58–62 (in Russian).
3. Lushchik M. L., Drozd V. M., Branovan I., Demidchik Yu. E. Cancer of thyroid gland: contemporary overview of the problem. *Lechebnoe delo* [Therapeutics], 2013, no. 5, pp. 48–53 (in Russian).
4. Watanabe S. *Horizons in cancer research*. New York, Nova biomedical, 2015, vol. 55. 175 p.
5. Molinaro E., Romei C., Biagini A., Sabini E., Agate L., Mazzeo S., Materazzi G., Sellari-Franceschini S., Ribechini A., Torregrossa L., Basolo F., Vitti P., Elisei R. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, vol. 13, no. 11, pp. 644–660. DOI: 10.1038/nrendo.2017.76
6. Drozd V. M., Lushchik M. L., Polyanskaya O. N., Fridman M. V., Demidchik Y. E., Lushchik A. P., Biko J., Reiners C., Shibata Y., Saenko V. A., Yamashita S. The usual ultrasonographic features of thyroid cancer are less frequent in small tumors that develop after a long latent period after the Chernobyl radiation release accident. *Thyroid*, 2009, vol. 19, no. 7, pp. 725–734. DOI: 10.1089/thy.2008.0238
7. Valderrabano P., McIver B. Evaluation and management of indeterminate thyroid nodules: the revolution of risk stratification beyond cytological diagnosis. *Cancer Control*, 2017, vol. 24, no. 5, 14 p. DOI: 10.1177/1073274817729231
8. Li P., Liu P., Zhang H. Ultrasonic diagnosis for thyroid Hürthle cell tumor. *Cancer Biomarkers*, 2017, vol. 20, no. 3, pp. 235–240. DOI: 10.3233/CBM-160544
9. Valderrabano P., Khazai L., Thompson Z. J., Leon M. E., Otto K. J., Hallanger-Johnson J. E., Wadsworth J. T., Wenig B. M., Chung C. H., Centeno B. A., McIver B. Cancer risk stratification of indeterminate thyroid nodules: A cytological approach. *Thyroid*, 2017, vol. 27, no. 10, pp. 1277–1284. DOI: 10.1089/thy.2017.0221
10. Lushchik M. L., Verenich K. A., Tuzova A. A. Method of fine needle aspiration biopsy and evaluation of the quality of cytological examination of thyroid gland obtained samples. *Sakharovskie chteniya 2012 goda: ekologicheskie problemy XXI veka: materialy 12-i mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (17–18 maya 2012 goda, Minsk)* [Sakharov Readings 2012: environmental problems of the XXI century, 17–18 May, 2012, Minsk]. Minsk, International State Environmental University named after A. D. Sakharov, 2012, pp. 48–49 (in Russian).
11. Nikiforov Y. E., Nikiforova M. N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011, vol. 7, no. 10, pp. 569–580. DOI: 10.1038/nrendo.2011.142
12. Yang S.-H., Sharrocks A. D., Whitmarsh A. J. MAP kinase signaling cascades and transcriptional regulation. *Gene*, 2013, vol. 513, no. 1, pp. 1–13. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.033

13. Dongyue S., Yang L., Tao S. Knockdown of IQGAP1 inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition by Wnt/ β -catenin pathway in thyroid cancer. *Oncotargets and Therapy*, 2017, vol. 10, pp. 1549–1559. DOI: 10.2147/ott.s128564
14. Brehar A. C., Brehar F. M., Bulgar A. C., Dumitrache C. Genetic and epigenetic alterations in differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Medicine and Life*, 2013, vol. 6, no. 4, pp. 403–408.
15. Davies H., Bignell G. R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M. J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B. A., Cooper C., Shipley J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G. J., Bigner D. D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J. W., Leung S. Y., Yuen S. T., Weber B. L., Seigler H. F., Darrow T. L., Paterson H., Marais R., Marshall C. J., Wooster R., Stratton M. R., Futreal P. A. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 2002, vol. 417, no. 6892, pp. 949–954. DOI: 10.1038/nature00766
16. Nikiforov Y. E. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. *Modern Pathology*, 2008, vol. 21, suppl. 2, pp. S37–S43. DOI: 10.1038/modpathol.2008.10
17. Kimura E. T., Nikiforova M. N., Zhu Z., Knauf J. A., Nikiforov Y. E., Fagin J. A. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Research*, 2003, vol. 63, no. 7, pp. 1454–1457.
18. Cohen Y., Xing M., Mambo E., Guo Z., Wu G., Trink B., Beller U., Westra W. H., Ladenson P. W., Sidransky D. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003, vol. 95, no. 8, pp. 625–627. DOI: 10.1093/jnci/95.8.625
19. Man'kovskaya S. V., Demidchik Yu. E., Saenko V. A., Yamashita S. Frequency of BRAF mutation in papillary thyroid cancer in adults. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*, 2008, vol. 7, no. 3, pp. 62–67 (in Russian).
20. Yip L., Nikiforova M. N., Carty S. E., Yim J. H., Stang M. T., Tublin M. J., Lebeau S. O., Hodak S. P., Ogilvie J. B., Nikiforov Y. E. Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF mutation. *Surgery*, 2009, vol. 146, no. 6, pp. 1215–1223. DOI: 10.1016/j.surg.2009.09.011
21. Dong S. Y., Zeng R. C., Jin L. P., Yang F., Zhang X. J., Yao Z. H., Zhang X. H., Wang O. C. BRAFV600E mutation is not associated with central lymph node metastasis in all patients with papillary thyroid cancer: Different histological subtypes and preoperative lymph node status should be taken into account. *Oncology Letters*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 4122–4134. DOI: 10.3892/ol.2017.6694
22. Wang P., Lun Y., Fu Y., Wang F., Zhao S., Wang Y., Hou X. Generation of a potential prognostic matrix for papillary thyroid cancer that assesses age, tumor size, transforming growth factor- β , and BRAFV600E mutation. *Oncology Research and Treatment*, 2017, vol. 40, no. 10, pp. 586–592. DOI: 10.1159/000477909
23. Goedert L., Plaça J. R., Fuziwara C. S., Machado M. C., Plaça D. R., Almeida P. P., Sanches T. P., Santos J. F., Corveloni A. C., Pereira I. E., de Castro M. M., Kimura E. T., Silva W. A., Espreafico E. M. Identification of long noncoding RNAs deregulated in papillary thyroid cancer and correlated with BRAFV600E mutation by bioinformatics integrative analysis. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 1662–1683. DOI: 10.1038/s41598-017-01957-0
24. Xing M., Westra W. H., Tufano R. P., Cohen Y., Rosenbaum E., Rhoden K. J., Carson K. A., Vasko V., Larin A., Tallini G., Tolaney S., Holt E. H., Hui P., Umbricht C. B., Basaria S., Ewertz M., Tufano A. P., Califano J. A., Ringel M. D., Zeiger M. A., Sidransky D., Ladenson P. W. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, vol. 90, no. 12, pp. 6373–6379. DOI: 10.1210/jc.2005-0987
25. Kim T. Y., Kim W. B., Rhee Y. S., Song J. Y., Kim J. M., Gong G., Lee S., Kim S. Y., Kim S. C., Hong S. J., Shong Y. K. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*, 2006, vol. 65, no. 3, pp. 364–368. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02605.x
26. Riesco-Eizaguirre G., Gutiérrez-Martínez P., García-Cabezas M. A., Nistal M., Santisteban P. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. *Endocrine Related Cancer*, 2006, vol. 13, no. 1, pp. 257–269. DOI: 10.1677/erc.1.01119
27. Trovisco V., Vieira de Castro I., Soares P., Máximo V., Silva P., Magalhães J., Abrosimov A., Guix X. M., Sobrinho-Simões M. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Pathology*, 2004, vol. 202, no. 2, pp. 247–251. DOI: 10.1002/path.1511
28. Carta C., Moretti S., Passeri L., Barbi F., Avenia N., Cavaliere A., Monacelli M., Macchiarulo A., Santeusano F., Tartaglia M., Puxeddu E. Genotyping of an Italian papillary thyroid carcinoma cohort revealed high prevalence of BRAF mutations, absence of RAS mutations and allowed the detection of a new mutation of BRAF oncoprotein (BRAF(V599Ins)). *Clinical Endocrinology*, 2006, vol. 64, no. 1, pp. 105–109. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02401.x
29. Hou P., Liu D., Xing M. Functional characterization of the T1799-1801del and A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer. *Cell Cycle*, 2007, vol. 6, no. 3, pp. 377–379. DOI: 10.4161/cc.6.3.3818
30. Ciampi R., Knauf J. A., Kerler R., Gandhi M., Zhu Z., Nikiforova M. N., Rabes H. M., Fagin J. A., Nikiforov Y. E. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, vol. 115, no. 1, pp. 94–101. DOI: 10.1172/jci23237
31. Antonelli A., Fallahi P., Ulisse S., Ferrari S. M., Minuto M., Saraceno G., Santini F., Mazzi V., D'Armiento M., Miccoli P. New targeted therapies for anaplastic thyroid cancer. *Anti-Cancer Agents in Medical Chemistry*, 2012, vol. 12, no. 1, pp. 87–93. DOI: 10.2174/187152012798764732
32. Buffet C., Hecale-Perlemoine K., Bricaire L., Dumont F., Baudry C., Tissier F., Bertherat J., Cochand-Priollet B., Raffin-Sanson M. L., Cormier F., Groussin L. DUSP5 and DUSP6, two ERK specific phosphatases, are markers of a higher MAPK signaling activation in BRAF mutated thyroid cancers. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 9, p. e0184861. DOI: 10.1371/journal.pone.0184861
33. Rodrigues A. C., Penna G., Rodrigues E., Castro P., Sobrinho-Simões M., Soares P. The genetics of papillary microcarcinomas of the thyroid: diagnostic and prognostic implications. *Current Genomics*, 2017, vol. 18, no. 3, pp. 244–254. DOI: 10.2174/1389202918666170105094459
34. Suarez H. G. Genetic alterations in epithelial human thyroid tumours. *Clinical Endocrinology*, 1998, vol. 48, no. 5, pp. 531–546. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1998.00443.x
35. Bounacer A., Wicker R., Caillou B., Cailleux A. F., Sarasin A., Schlumberger M., Suárez H. G. High prevalence of activating ret protooncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene*, 1997, vol. 15, no. 11, pp. 1263–1273. DOI: 10.1038/sj.onc.1200206
36. Ishizaka Y., Kobayashi S., Ushijima T., Hirohashi S., Sugimura T., Nagao M. Detection of RET/PTC transcripts in thyroid adenomas and adenomatous goiter by an RT-PTC method. *Oncogene*, 1991, vol. 6, no. 9, pp. 1667–1672.

37. Fugazzola L., Pilotti S., Pinchera A., Vorontsova T. V., Mondellini P., Bongarzone I., Greco A., Astakhova L., Butti M. G., Demidchik E. P., Pacini F., Pierotti M. A. Oncogenic rearrangements of the RET protooncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Research*, 1995, vol. 55, no. 23, pp. 5617–5620.
38. Klugbauer S., Lengfelder E., Demidchik E. P., Rabes H. M. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident. *Oncogene*, 1995, vol. 11, no. 12, pp. 2459–2467.
39. Nikiforov Y. E., Rowland J. M., Bove K. E., Monforte-Munoz H., Fagin J. A. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Research*, 1997, vol. 57, no. 9, pp. 1690–1694.
40. Mizuno T., Iwamoto K. S., Kyoizumi S., Nagamura H., Shinohara T., Koyama K., Seyama T., Hamatani K. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation. *Oncogene*, 2000, vol. 19, no. 3, pp. 438–443. DOI: 10.1038/sj.onc.1203343
41. Khod'kov K. A., Kosinets A. N., Khessman U. Molecular-genetic aspects of papillary thyroid cancer. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*, 2004, vol. 3, no. 4, pp. 24–29 (in Russian).
42. Caudill C. M., Zhu Z., Ciampi R., Stringer J. R., Nikiforov Y. E. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after *in vitro* exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, vol. 90, no. 4, pp. 2364–2369. DOI: 10.1210/jc.2004-1811
43. Song Y. S., Lim J. A., Min H. S., Kim M. J., Choi H., Cho S. W., Moon J. H., Yi K. H., Park D. J., Cho B. Y., Park Y. J. Changes in the clinicopathological characteristics and genetic alterations of follicular thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology*, 2017, vol. 17, no. 6, pp. 465–473. DOI: 10.1530/eje-17-0456
44. Kroll T. G., Sarraf P., Pecciarini L., Chen C. J., Mueller E., Spiegelman B. M., Fletcher J. A. PAX8-PPAR γ 1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science*, 2000, vol. 289, no. 5483, pp. 1357–1360. DOI: 10.1126/science.289.5483.1357
45. Nikiforova M. N., Lynch R. A., Biddinger P. W., Alexander E. K., Dorn G. W., Tallini G., Kroll T. G., Nikiforov Y. E. RASpoint mutations and PAX8-PPAR γ rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003, vol. 88, no. 5, pp. 2318–2326. DOI: 10.1210/jc.2002-021907
46. Castro P., Rebocho A. P., Soares R. J., Magalhaes J., Roque L., Trovisco V., Vieira de Castro I., Cardoso-de-Oliveira M., Fonseca E., Soares P., Sobrinho-Simoes M. PAX8-PPAR γ rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, vol. 91, no. 1, pp. 213–220. DOI: 10.1210/jc.2005-1336
47. Powell J. G., Wang X., Allard B. L., Sahin M., Wang X. L., Hay I. D., Hiddinga H. J., Deshpande S. S., Kroll T. G., Grebe S. K., Eberhardt N. L., McIver B. The PAX8/PPAR γ fusion oncoprotein transforms immortalized human thyrocytes through a mechanism probably involving wild-type PPAR γ inhibition. *Oncogene*, 2004, vol. 23, no. 20, pp. 3634–3641. DOI: 10.1038/sj.onc.1207399
48. Armstrong J., Yang H., Yip L., Ohori N. P., McCoy K. L., Stang M. T., Hodak S. P., Nikiforova M. N., Carty S. E., Nikiforov Y. E. PAX8/PPAR γ rearrangement in thyroid nodules predicts follicular-pattern carcinomas, in particular the encapsulated follicular variant of papillary carcinoma. *Thyroid*, 2014, vol. 24, no. 9, pp. 1369–1374. DOI: 10.1089/thy.2014.0067
49. Cree I. A. Progress and potential of RAS mutation detection for diagnostics and companion diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2016, vol. 16, no. 10, pp. 1067–1072. DOI: 10.1080/14737159.2016.1221345
50. Hobbs G. A., Der C. J., Rossman K. L. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance. *Journal of Cell Science*, 2016, vol. 129, no. 7, pp. 1287–1292. DOI: 10.1242/jcs.182873
51. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C., Doherty G. M., Mandel S. J., Nikiforov Y. E., Pacini F., Randolph G. W., Sawka A. M., Schlumberger M., Schuff K. G., Sherman S. I., Sosa J. A., Steward D. L., Tuttle R. M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2016, vol. 26, no. 1, pp. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
52. Akincilar S. C., Unal B., Tergaonkar V. Reactivation of telomerase in cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2016, vol. 73, no. 8, pp. 1659–1670. DOI: 10.1007/s00018-016-2146-9
53. Eldholm V., Haugen A., Zienolddiny S. CTCF mediates the TERT enhancer-promoter interactions in lung cancer cells: identification of a novel enhancer region involved in the regulation of TERT gene. *International Journal of Cancer*, 2013, vol. 134, no. 10, pp. 2305–2313. DOI: 10.1002/ijc.28570
54. Liu T., Brown T., Juhlin C., Andreasson A., Wang N., Bäckdahl M., Healy J. M., Prasad M. L., Korah R., Carling T., Xu D., Larsson C. The activating TERT promoter mutation C228T is recurrent in subsets of adrenal tumors. *Endocrine-Related Cancer*, 2014, vol. 21, no. 3, pp. 427–434. DOI: 10.1530/erc-14-0016
55. Xing M., Liu R., Liu X., Murugan A. K., Zhu G., Zeiger M. A., Pai S., Bishop J. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, vol. 32, no. 25, pp. 2718–2727. DOI: 10.1200/jco.2014.55.5094
56. Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocrine Related Cancer*, 2016, vol. 23, no. 3, pp. 143–155. DOI: 10.1530/ERC-15-0533
57. Shevchenko S. P., Sidorov S. V., Kolesnikov N. N., Gulyaeva L. F. Molecular biology of thyroid carcinoma. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina* [Vestnik of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine], 2011, vol. 9, no. 4, pp. 200–206 (in Russian).
58. Chen Y.-T., Kitabayashi N., Zhou X. T., Fahey T. J., Scognamiglio T. MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma. *Modern Pathology*, 2008, vol. 21, no. 9, pp. 1139–1146. DOI: 10.1038/modpathol.2008.105
59. Pishkari S., Paryan M., Hashemi M. J., Baldini E., Mohammadi-Yeganeh S. The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: a comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2017, vol. 41, no. 3, pp. 269–283. DOI: 10.1007/s40618-017-0735-6
60. Tuzova A. A., Lushchik M. L., Demidchik Yu. E. An early diagnosis of highly differentiated thyroid cancer – searching for molecular models. *ARS Medica. Iskustvo meditsiny: onkologiya* [ARS Medica. Skill of Medicine: Oncology], 2012, no. 9, pp. 145–153 (in Russian).
61. Nikiforova M. N., Nikiforov Y. E. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid*, 2009, vol. 19, no. 12, pp. 1351–1361. DOI: 10.1089/thy.2009.0240
62. Nikiforov Y. E., Carty S. E., Chiosea S. I., Coyne C., Duvvuri U., Ferris R. L., Gooding W. E., Hodak S. P., LeBeau S. O., Ohori N. P., Seethala R. R., Tublin M. E., Yip L., Nikiforova M. N. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*, 2014, vol. 120, no. 23, pp. 3627–3634. DOI: 10.1002/cncr.29038
63. Ali S. Z., Cibas E. S. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology II. *Acta Cytologica*, 2016, vol. 60, no. 5, pp. 397–398. DOI: 10.1159/000451071

64. Alsina J., Alsina R., Gulec S. A concise atlas of thyroid cancer next-generation sequencing panel ThyroSeq v. 2. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, 2016, vol. 26, suppl. 1, pp. 102–117. DOI: 10.4274/2017.26.suppl.12

65. Nikiforova M. N., Wald A. I., Roy S., Durso M. B., Nikiforov Y. E. Targeted next generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013, vol. 98, no. 11, pp. E1852–E1860. DOI: 10.1210/jc.2013-2292

66. Duh Q.-Y., Busaidy N. L., Rahilly-Tierney C., Gharib H., Randolph G. A systematic review of the methods of diagnostic accuracy studies of the Afirma gene expression classifier. *Thyroid*, 2017, vol. 27, no. 10, pp. 1215–1222. DOI: 10.1089/thy.2016.0656

67. Onenerk A. M., Pusztaszeri M. P., Canberk S., Faquin W. C. Triage of the indeterminate thyroid aspirate: What are the options for the practicing cytopathologist? *Cancer Cytopathology*, 2017, vol. 125, no. 6, suppl., pp. 477–485. DOI: 10.1002/cncy.21828

Информация об авторах

Тузова Анна Александровна – ст. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tuzava@yahoo.com.

Луцик Максим Леонидович – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: maxim.lushchik@gmail.com.

Данилова Лариса Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kafendbelmapo@gmail.com.

Information about the authors

Hanna A. Tuzava – Senior researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tuzava@yahoo.com.

Maxim L. Lushchik – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: maxim.lushchik@gmail.com.

Larisa I. Danilova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kafendbelmapo@gmail.com.